

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
20 juin 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/48078 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 15/107, C07D 307/80

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/03900

(22) Date de dépôt international :
10 décembre 2001 (10.12.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/16069 11 décembre 2000 (11.12.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : BIARD,
Michel [FR/FR]; 20, avenue du 8 mai 1945, F-04200
Sisteron (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: 2-BUTYL-3-(4-[3(DIBUTYLAMINO)PROPOXY]BENZOYL)-5-NITRO-BENZOFURAN HYDROCHLORIDE
AND PREPARATION THEREOF

(54) Titre : CHLORHYDRATE DU 2-BUTYL-3-(4-'3-(DIBUTYLAMINO)PROPOXY]BENZOYL)-5-NITRO-BENZOFU-
RANE ET SA PREPARATION

(57) Abstract: The invention concerns 2-butyl-3-(4-[3(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofuran hydrochloride, its preparation and its use as synthesis intermediate in particular for preparing 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofuran which is itself intermediate for dronedarone.

(57) Abrégé : L'invention concerne le chlorhydrate du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane, sa préparation et son utilisation comme intermédiaire de synthèse notamment pour préparer le 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane lui-même intermédiaire pour la dronédarone.

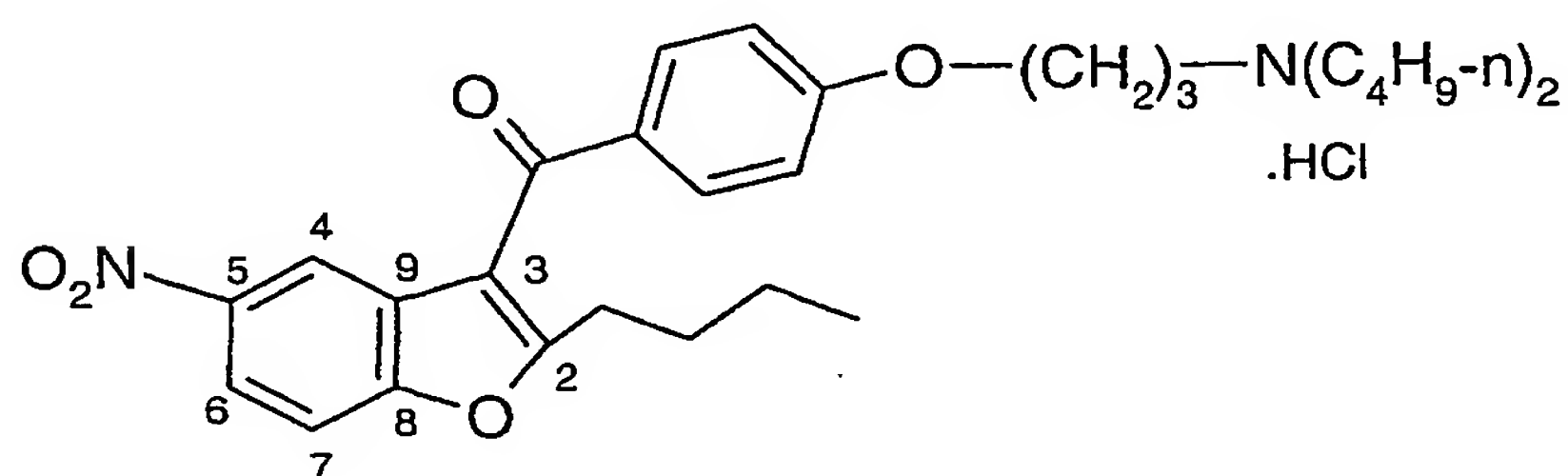
WO 02/48078 A1



CHLORHYDRATE DU 2-BUTYL-3-(4-[3-(DIBUTYLAMINO) PROPOXY] BENZOYL)-5-NITRO-BENZOFURANE ET SA PREPARATION

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à un dérivé aminoalkoxybenzoyl sous forme de sel, à son procédé de préparation ainsi qu'à son utilisation comme intermédiaire de synthèse.

Plus précisément, l'invention a pour objet, le chlorhydrate du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane de formule :



(1)

ci-après dénommé « chlorhydrate du Composé A ».

Ce composé s'est révélé particulièrement utile comme produit intermédiaire pour la préparation du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane ci-après dénommé « Composé A ».

Ce dernier peut être lui-même largement utilisé comme intermédiaire dans la préparation de différents produits notamment pour la synthèse finale de dérivés d'aminoalkoxybenzoyl-benzofurane en particulier du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-méthanesulfonamido-benzofurane communément appelé dronédarone ainsi que de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Ce dérivé de méthanesulfonamido-benzofurane ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables ont été décrits dans le brevet EP0471609 de même que ses applications thérapeutiques. Dans le domaine cardiovasculaire, ce composé s'est montré particulièrement intéressant notamment comme agent antiarythmique.

On a également rapporté dans le brevet EP0471609, cité précédemment, un procédé pour la préparation de dérivés 3-[4-(aminoalkoxy)benzoyl]benzofurane ou benzo [b] thiophène par fixation d'une chaîne aminoalkoxybenzoyl sur un dérivé de benzofurane ou de benzo [b] thiophène, procédé selon lequel on ajoute d'abord, sur le dérivé de benzofurane ou de benzo [b] thiophène en question, un groupement

benzoyl comportant en position para un oxygène protégé par un groupement méthyle, on déprotège pour régénérer la fonction hydroxyle et on introduit finalement la chaîne aminoalkyle souhaitée.

Plus spécifiquement, ce procédé appliqué à la préparation du Composé A comporte la suite d'étapes ci-après :

a) réaction du 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorure d'anisole en présence de tétrachlorure d'étain selon les conditions de la réaction de Friedel-Crafts et hydrolyse pour former le 2-butyl-3-(4-méthoxy-benzoyl)-5-nitro-benzofurane,

b) déméthylation du composé ainsi obtenu en présence de 2,25 équivalents molaires de chlorure d'aluminium et hydrolyse pour former le 2-butyl-3-(4-hydroxy-benzoyl)-5-nitro-benzofurane,

c) condensation du composé ainsi obtenu avec le 1-chloro-3-dibutylamino-propane en présence de carbonate de potassium, pour donner le Composé A souhaité.

Toutefois, ce procédé n'est pas sans présenter certains inconvénients en raison notamment de l'utilisation du chlorure d'aluminium. En effet, la mise en oeuvre de ce procédé à l'échelle industrielle provoque d'importants rejets d'hydroxyde d'aluminium dont le traitement, en vue d'éviter des problèmes de pollution, s'avère onéreux. En outre, l'usage du 2-butyl-3-(4-méthoxy-benzoyl)-5-nitro-benzofurane devrait être évité en raison de ses propriétés mutagènes.

Enfin, le composé désiré n'est produit, selon ce procédé en trois étapes, qu'avec un rendement maximum de 60% à partir du 2-butyl-5-nitro-benzofurane.

La recherche d'un procédé industriel pour la préparation du Composé A mettant en oeuvre un nombre minimum d'étapes de synthèse à partir du 2-butyl-5-nitro-benzofurane tout en évitant l'utilisation du chlorure d'aluminium reste, par conséquent, d'un intérêt incontestable.

On a rapporté dans J.Med.Chem. 1984,27,1057-1066 une méthode plus convergente pour fixer une chaîne aminoalkoxybenzoyl sur un dérivé de benzo [b] thiophène sans transiter par une étape de protection de la fonction hydroxyle. Toutefois, ce procédé propose encore, à la page 1064, l'utilisation du chlorure d'aluminium en quantités particulièrement importantes puisque de l'ordre de 9 équivalents molaires.

Selon cette méthode, on condense dans une phase organique constituée de dichloréthane le dérivé de benzo [b] thiophène en question avec le chlorhydrate du chlorure du dérivé aminoalkoxybenzoyle et ce, en présence de chlorure d'aluminium. Après hydrolyse, le chlorhydrate du dérivé 3-[4-(aminoalkoxy)benzoyl]benzo [b] thiophène désiré est récupéré en partie de la phase organique et en partie de la phase aqueuse par trois extractions au chloroforme puis traité par l'hydroxyde de sodium.

Dans le cadre de l'élaboration de la présente invention, on a appliqué ce procédé à la préparation du Composé A par mise en oeuvre des étapes suivantes :

- traitement du 2-butyl-5-nitro-benzofurane au moyen du chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle en présence de 9 équivalents molaires de chlorure d'aluminium et ce, dans une phase organique,
- hydrolyse, récupération du chlorhydrate du Composé A et traitement par l'hydroxyde de sodium pour former le Composé A souhaité.

Cependant, ce procédé s'est avéré inadapté au niveau industriel en raison d'une part de l'énorme quantité d'hydroxyde d'aluminium ainsi produit et d'autre part du taux important d'impuretés récoltées et, par conséquent, du faible rendement fourni en Composé A souhaité (20 à 30%).

Or, de façon surprenante, on a trouvé qu'il est possible à partir du 2-butyl-5-nitro-benzofurane et en utilisant des quantités appropriées d'un acide de Lewis dans une réaction de Friedel-Crafts d'obtenir le chlorhydrate du Composé A avec un rendement important puisque supérieur à 90 %, ce chlorhydrate pouvant être récupéré de manière remarquablement avantageuse puisqu'on le retrouve en quasi totalité, non pas dans la phase aqueuse comme on aurait pu le prévoir, mais dans la phase organique utilisée, ce qui évite la nécessité de procéder à plusieurs extractions de cette même phase aqueuse comme dans le procédé antérieur.

En outre, ce chlorhydrate peut être mis en oeuvre avec grande facilité pour la préparation du Composé A qui peut être produit, selon l'invention, avec des rendements supérieurs à 95 %.

Selon l'invention, on prépare le chlorhydrate du Composé A en faisant réagir, dans une phase organique, le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et

ce, en présence d'un acide de Lewis comme catalyseur et, en hydrolysant pour former le composé désiré que l'on récupère dans la phase organique.

La réaction, entreprise selon les conditions de la réaction de Friedel-Crafts, est effectuée habituellement à la température ambiante et dans une phase organique constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non de préférence de type aliphatique, alicyclique ou aromatique. Généralement, on utilise des hydrocarbures halogénés, de préférence chlorés, de type aliphatique, alicyclique ou aromatique, tels que par exemple le dichlorométhane, le dichloréthane ou le chlorobenzène.

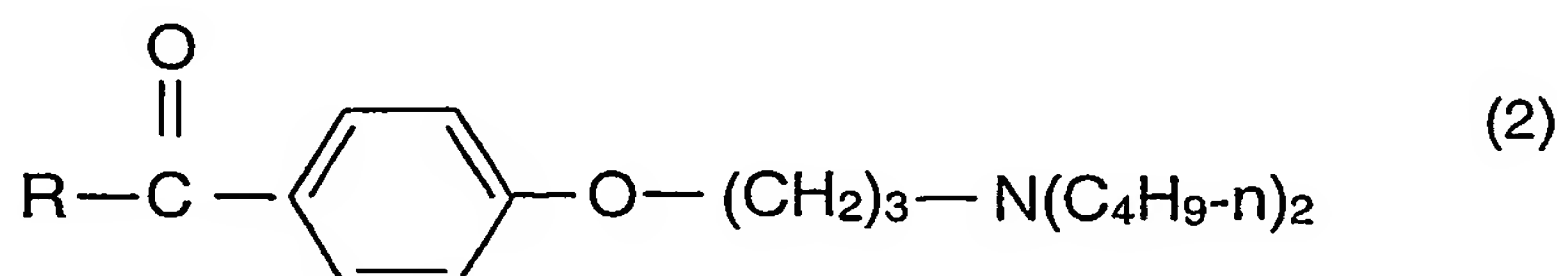
En outre, l'acide de Lewis peut être le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le trifluorure de bore, le chlorure stannique, le tétrachlorure de titane ou, de préférence, le chlorure ferrique. On peut utiliser un mélange de ceux-ci. Cet acide de Lewis est utilisé selon des quantités n'excédant pas 3 équivalents molaires, en particulier à raison de 2 à 3 équivalents molaires, de préférence 2,5 équivalents molaires.

Enfin, le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl est mis en oeuvre en léger excès quantitatif tel que par exemple selon des quantités de l'ordre de 1 à 1,3 équivalent molaire.

Ce chlorhydrate de chlorure est un produit nouveau au même titre que d'autres composés intervenant dans la préparation du chlorhydrate du Composé A.

Toutefois, le brevet EP0471609 cite ponctuellement dans son exemple 28 le composé chlorhydrate de chloro-1 (di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl pour son utilisation dans la synthèse de l'oxalate acide de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine.

En conséquence, un autre objet de l'invention se rapporte aux dérivés benzoyles de formule générale :



ainsi qu'à leur chlorhydrate, dans laquelle R représente le chlore ou un groupement $-\text{OR}_1$ dans lequel R_1 représente l'hydrogène ou un groupement

alkyle en C₁-C₄, à l'exclusion du chlorhydrate de chloro-1 (di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyle, en tant que produits industriels nouveaux utiles notamment comme intermédiaires de synthèse, par exemple pour la préparation du chlorhydrate du Composé A.

5 A titre d'exemple, on peut citer :

- le chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque,
- le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle,
- le 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle.

10 L'invention se rapporte également au procédé de préparation des composés de formule (2) ci-dessus.

Le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle ainsi que les autres composés de formule (2) peuvent être préparés selon la suite d'étapes ci-après :

15 a) on fait réagir le 1-dibutylamino-3-chloro-propane avec un p-hydroxybenzoate d'alkyle en C₁-C₄ par exemple le p-hydroxybenzoate de méthyle et ce, en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium, pour obtenir un 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate d'alkyle en C₁-C₄ de formule (2) par exemple le 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle,

20 b) on saponifie l'ester ainsi obtenu, en présence d'un hydroxyde de métal alcalin par exemple l'hydroxyde de sodium puis on traite le sel ainsi formé au moyen d'acide chlorhydrique pour donner le chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque,

25 c) on traite alors le chlorhydrate ainsi formé au moyen d'un agent de chloration par exemple le chlorure de thionyle, pour obtenir le composé désiré.

30 Comme mentionné précédemment, le chlorhydrate du Composé A peut donner accès au Composé A.

En conséquence, un autre objet de l'invention se rapporte à la préparation du Composé A par traitement de son chlorhydrate au moyen d'un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium, un carbonate de métal alcalin ou un hydrogénocarbonate de métal alcalin, pour obtenir le composé désiré. Préférentiellement, on utilise un hydrogénocarbonate de métal alcalin tel que l'hydrogénocarbonate de sodium.

Selon une mise en oeuvre préférée de l'invention, on prépare le Composé A sans isolement de son chlorhydrate formé transitoirement, c'est-à-dire dans le milieu même où ce chlorhydrate est préparé.

5 En conséquence, selon une variante de l'invention, on prépare le Composé A moyennant un procédé selon lequel dans une phase organique, constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en
10 présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis, comme catalyseur, et on hydrolyse pour obtenir transitoirement et sans isolement le chlorhydrate du Composé A que l'on récupère dans la phase organique, et que l'on traite au moyen d'un agent basique, ce qui fournit le Composé A désiré.

15 Cette méthode est particulièrement avantageuse puisqu'elle permet d'obtenir le Composé A directement à partir du 2-butyl-5-nitro-benzofurane sans aucun isolement d'intermédiaire de synthèse et selon des rendements importants puisque de l'ordre de 97 % à partir du dérivé nitro de départ.

20 Comme indiqué précédemment, le chlorhydrate du Composé A peut être utilisé pour la préparation de la dronédarone et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

En conséquence, l'invention se rapporte également au chlorhydrate du Composé A en tant qu'intermédiaire pour la synthèse finale de la dronédarone et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

25 Par exemple, on peut préparer ce composé et ses sels au départ du Composé A lui-même obtenu selon l'invention à partir de son chlorhydrate, par mise en oeuvre d'un procédé comportant la suite d'étapes ci-après :

30 a) dans une phase organique, constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis, comme catalyseur, on hydrolyse pour obtenir transitoirement et sans
35 isolement le chlorhydrate du Composé A que l'on récupère dans la phase organique et que l'on traite au moyen d'un agent basique, pour former le Composé A,

b) on hydrogène le Composé A obtenu en présence d'un catalyseur approprié tel que l'oxyde de platine, ce qui fournit le 5-amino-2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl-benzofurane,

c) on fait réagir le dérivé de 5-aminobenzofurane ainsi obtenu avec le chlorure de méthanesulfonyle ou l'anhydride méthanesulfonique, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide tel que la triéthylamine, ce qui fournit la dronédarone que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Les étapes (c) et (d) ci-dessus sont des étapes connues ayant été décrites dans le brevet EP0471609 cité précédemment.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

Dans ces exemples, les abréviations utilisées possèdent les significations rapportées ci-dessous :

R.M.N. : résonance magnétique nucléaire

C.L.H.P. : chromatographie liquide haute pression

PREPARATION

A. 1-Dibutylamino-3-chloro-propane

Dans un réacteur de 1 l, on introduit 288,4 g (3,392 moles) d'ammoniaque à 20% puis on ajoute, en 10 minutes et à température ambiante ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), 618 g (1,696 mole) de chlorhydrate de 1-dibutylamino-3-chloro-propane (titre 66,5 %). On agite durant 45 minutes à température ambiante et on laisse décanter pendant 30 minutes. On élimine la phase aqueuse inférieure (pH=11) et, avec 300 ml d'eau désionisée, on effectue à température ambiante un lavage de la phase organique. On agite durant 30 minutes, on décante pendant 30 minutes et on soutire la phase aqueuse inférieure (pH=9).

De cette manière, on recueille 346,3 g de composé souhaité.

Rendement : 99,4 %

EXEMPLE 1

4-[3-(Dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle

Dans un ballon de 2 l, on introduit 200 g (1,3 mole) de p-hydroxybenzoate de méthyle et 1,6 l de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange et on y ajoute 232g (1,66 mole) de carbonate de potassium. On chauffe à 100°C puis on introduit, en 10 minutes, le 1-dibutylamino-3-chloro-propane préparé à l'étape A. précédente. On maintient le milieu réactionnel

durant 1 heure à $100 \pm 2^\circ\text{C}$ puis on refroidit à 25°C . On filtre les sels minéraux, on rince avec 2 fois 50 ml de N,N-diméthylformamide et on concentre le filtrat à l'évaporateur rotatif jusqu'à la température de 85°C et la pression de 5 mmHg.

De cette manière, on obtient 472,7 g de produit désiré sous forme d'une huile limpide jaune.

Pureté (CLHP)

Composé désiré : 99,7 %

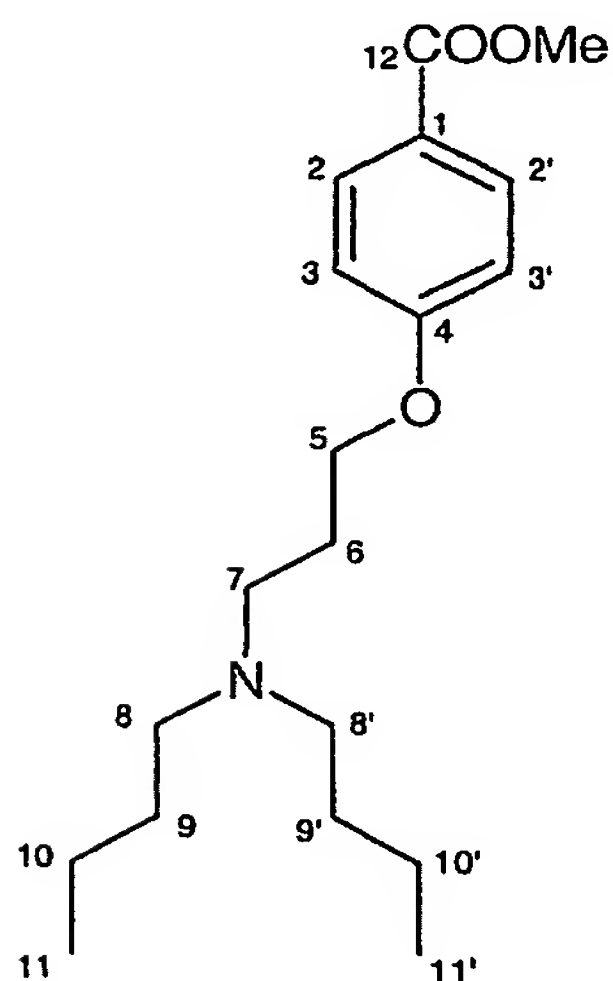
p-Hydroxybenzoate de méthyle : 0,1 %

Spectre R.M.N. (300 MHz)

Solvant : CDCl_3

Concentration : 40 mg/ml

Température d'analyse : 300K



« Me » représente le groupement méthyle.

5	Placements chimiques $\delta \pm$ 0,01 ppm	Multipl icité	In té gr at io n	Constant es de couplage $ J \pm$ 0,5 Hz	Attributi on
10	7,97	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 9,0$	H(2) et H(2')
	6,90	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 9,0$	H(3) et H(3')
15	4,06	Triplet	2	$^3J_{H-H} \approx 6,5$	OCH ₂ (5)
	3,87	Singule t	3	-	OCH ₃
	2,57	Triplet	2	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₂ (7)
20	2,40	Triplet	4	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₂ (8) et CH ₂ (8')
	1,90	Quintup let	2	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₂ (6)
25	1,39	Multipl et (Quintu plet déformé)	4	-	CH ₂ (9) et CH ₂ (9')
30	1,28	Multipl et (Sextup let déformé)	4	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₂ (10) et CH ₂ (10')
35	0,87	Triplet	6	$^3J_{H-H} \approx 7,0$	CH ₃ (11) et CH ₃ (11')

EXEMPLE 2**Chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque**

Dans un ballon de 2 l, on introduit 436,3 g de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle et 1,092 l de méthanol. On agite le mélange et on introduit, en environ 5 minutes, 360 g (1,8 mole) d'hydroxyde de sodium à 20 %.

On chauffe à 65°C durant environ 30 minutes et on maintient à cette température pendant 2 heures. On refroidit le milieu réactionnel à 30°C et on concentre à l'évaporateur rotatif (température du bain : 30°C, pression 30 mmHg), ce qui fournit 937 g de résidu que l'on dilue par ajout de 2,8 l d'eau désionisée. On refroidit la solution à $10 \pm 2^\circ\text{C}$ puis, sans dépasser 20°C, on introduit 260 ml (environ 3 moles) d'acide chlorhydrique à 36 %.

On vérifie que le pH est inférieur à 1 puis on refroidit la suspension à $10 \pm 2^\circ\text{C}$. On maintient cette température pendant 30 minutes, on essore les cristaux formés et on lave le gâteau avec 2 fois 200 ml d'eau désionisée. On sèche ensuite en étuve ventilée à 50°C jusqu'à poids constant (24 heures).

De cette manière, on obtient 416,2 g de composé désiré sous forme d'une poudre.

Rendement : 100 %.

Pureté (CLHP)

Composé désiré : 99,5 %

4-[3-(Dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle : 0,1 %

Spectre R.M.N. (300 MHz)

Solvant : CDCl_3

Concentration : 40 mg/ml

Température d'analyse : 300 K

5

10

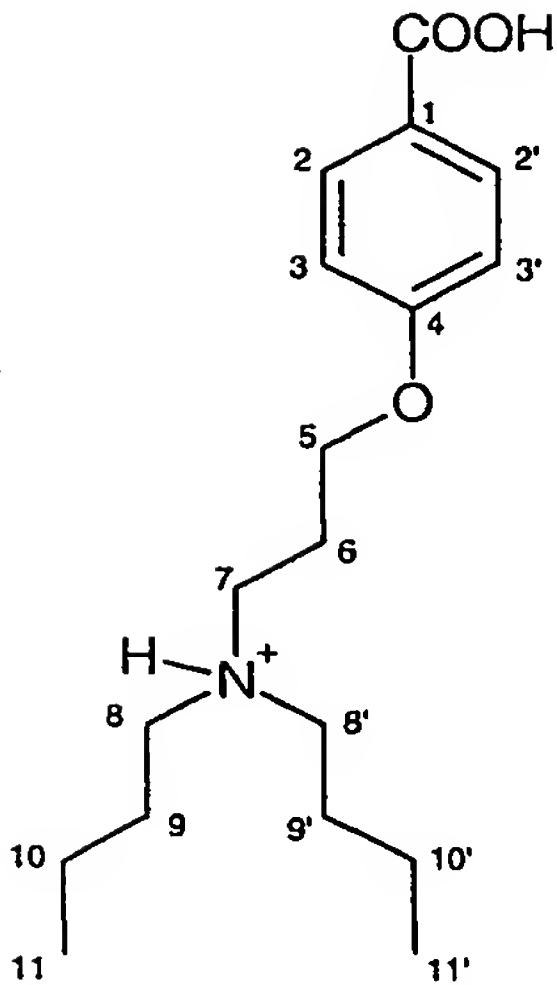
15

20

25

30

35



Cl⁻

Placements chimiques $\delta \pm 0,01$ ppm	Multiplicité	Intégration	Constantes de couplage $ J \pm 0,5$ Hz	Attribution
11,76 et 10,31	2 Singulets larges	2	-	NH ⁺ et COOH
7,93	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 8,5$	H(2) et H(2')
6,81	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 8,5$	H(3) et

5

10

15

20

				H (3 ')
4, 10	Triplet	2	$^3J_{H-H} \approx 5, 5$	OCH ₂ (5)
3, 26	Multipl et	2	-	CH ₂ (7)
3, 04	Multipl et	4	-	CH ₂ (8) et CH ₂ (8 ')
2, 38	Multipl et	2	-	CH ₂ (6)
1, 78	Multipl et	4	-	CH ₂ (9) et CH ₂ (9 ')
1, 37	Sextupl et	4	-	CH ₂ (10) et CH ₂ (10 ')
0, 93	Triplet	6	-	CH ₃ (11) et CH ₃ (11 ')

EXEMPLE 3

25

Chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)
propoxy]benzoyle

30

Dans un ballon, on introduit 63,3 g (0,184 mole) de chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque, 300 ml de chlorobenzène et 2 gouttes de N,N-diméthylformamide. Tout en maintenant le mélange sous atmosphère inerte, on introduit, en environ 45 minutes, 43,8 g (0,368 mole) de chlorure de thionyle. On maintient durant 1 heure à 85 ± 1°C puis on distille sous vide progressif environ 115 g d'un mélange de chlorobenzène et de chlorure de thionyle.

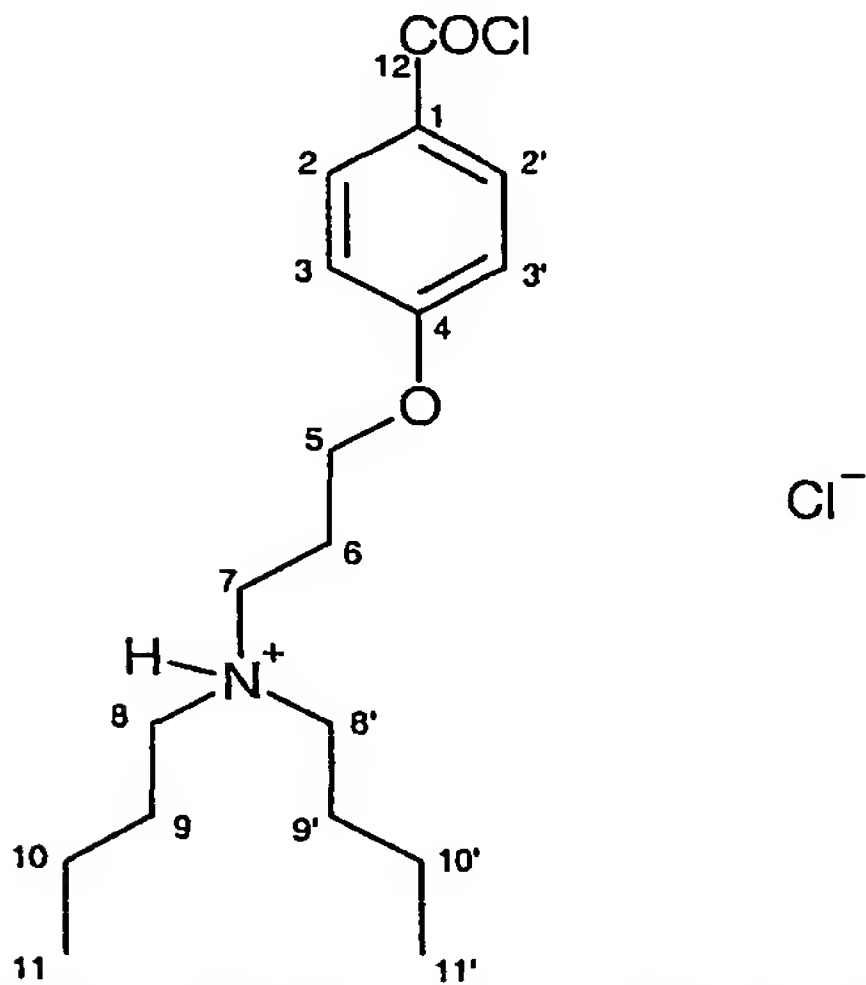
35

De cette manière, on obtient le composé désiré sous forme d'une poudre et de blocs jaune pâle.

Spectre R.M.N.

Solvant : CDCl₃

Concentration : 40 mg/ml
Température d'analyse : 300K



Placements chimiques $\delta \pm 0,01$ ppm	Multiplicité	Intégration	Constantes de couplage $ J \pm 0,5$ Hz	Attribution
12,19	Singulet large	1	-	NH ⁺
8,03	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 9,0$	H(2) et H(2')
6,91	Doublet	2	$^3J_{H-H} \approx 9,0$	H(3) et H(3')
4,18	Triplet	2	$^3J_{H-H} \approx 5,5$	OCH ₂ (5)
3,21	Multiplet	2	-	CH ₂ (7)
3,02	Multiplet	4	-	CH ₂ (8) et CH ₂ (8')
2,42	Multiplet	2	-	CH ₂ (6)
1,79	Multiplet	4	-	CH ₂ (9)

				et CH ₂ (9')
1,38	Sextuplet	4	-	CH ₂ (10) et CH ₂ (10')
0,95	Triplet	6	-	CH ₃ (11) et CH ₃ (11')

EXAMPLE 4

Chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane

Dans un ballon, on introduit le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle obtenu à l'Exemple 3 précédent puis on ajoute 35,1 g (0,160 mole) de 2-butyl-5-nitro-benzofurane. On refroidit le milieu entre 0 et 3°C puis on introduit 66,9 g (0,4 mole) de chlorure ferrique en maintenant un refroidissement par bain de glace/méthanol. On maintient la température à 20 à 22°C pendant 1 heure 30 minutes puis on hydrolyse le milieu par ajout de 400 ml d'eau déminéralisée en maintenant la température du milieu entre 20 et 25°C. On décante durant 30 minutes et on élimine la phase aqueuse supérieure. Au moyen de 300 ml d'eau désionisée on effectue ensuite 5 lavages de la phase organique.

De cette manière, on obtient le composé souhaité sous forme d'une huile.
Rendement : environ 98 %.

EXAMPLE 5

2-Butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane

Dans un ballon de 1 l, on introduit 126,6 g (0,368 mole) de chlorhydrate de l'acide 4-[3-dibutylamino)propoxy]benzoïque, 600 ml de chlorobenzène et 3 gouttes de N,N-diméthylformamide. Tout en maintenant le mélange sous atmosphère inerte, on introduit, en environ 45 minutes, 87,6 g (0,736 mole) de chlorure de thionyle. On maintient durant 1 heure à 85 ± 1°C pour former le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle puis on distille sous vide progressif, 225 g d'un mélange de chlorobenzène et de chlorure de thionyle. On refroidit le milieu réactionnel à température ambiante (20 à 22°C) puis on ajoute 70,2 g

(0,320 mole) de 2-butyl-5-nitro-benzofurane. On refroidit le milieu entre 0 et 3°C puis on introduit 133,8 g (0,8 mole) de chlorure ferrique en maintenant un refroidissement par bain de glace/méthanol.

La température s'élève à environ 20°C et on l'y maintient (20 à 22°C) pendant 1 heure 30 minutes. On hydrolyse le milieu réactionnel par ajout de 800 ml d'eau déminéralisée en maintenant la température du milieu entre 20 et 25°C. On décante durant 30 minutes et on élimine la phase aqueuse supérieure.

Au moyen de 600 ml d'eau désionisée on effectue ensuite 5 lavages de la phase organique contenant le chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane ainsi formé. On effectue un sixième lavage avec 600 ml d'eau désionisée contenant 50 g (0,595 mole) d'hydrogénocarbonate sodique pour libérer le composé désiré. On élimine le chlorobenzène à l'évaporateur rotatif (température du bain : 35°C, pression : 10 mmHg).

De cette manière, on obtient 192 g de composé souhaité.

Rendement : environ 95 %.

Pureté (CLHP)

Composé désiré : 98,3 %

Acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque : 0,9 %

Titre : 80 à 82 %

EXEMPLE 6

Chlorhydrate de dronédarone

**A. 5-Amino-2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-
-benzofurane**

Dans un appareil à hydrogéner on agite, sous pression de 3,4 atmosphères ($3,44 \times 10^5$ Pa) d'hydrogène, un milieu formé de 20,4 g (0,04 mole) de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane préparé comme décrit à l'Exemple 5, 200 ml d'éthanol et 0,6g d'oxyde de platine. Lorsque la pression atteint 2,7 atm ($2,73 \times 10^5$ Pa), la réaction est terminée, ce qui nécessite environ 20 minutes.

De cette manière on obtient le 5-amino-2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-benzofurane.

Rendement : 98,4 %.

Pureté (CLHP) : 95,28 %.

B. Dronédarone

A une solution de 68,3 g (0,15 mole) de composé obtenu au paragraphe A. précédent et de 23,6 g (0,23 mole) de triéthylamine dans 750 ml de dichloréthane, on ajoute, goutte à goutte une solution de 17,6 g (0,154 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 375 ml de dichloréthane. On agite durant 20 heures et on verse dans 500 ml d'eau. On décante, on lave à l'eau et on évapore à sec. On purifie par chromatographie d'elution sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle), le produit brut ainsi obtenu (79,5 g ; rendement brut : 100%).

De cette manière, on recueille 48 g de dronédarone purifiée.
Rendement : 61,6 %.

Un traitement par l'hexane du produit ainsi obtenu a fourni une fraction de 44 g à l'état cristallin (pureté par CLHP : 96,1 %) et une fraction de 4 g à l'état cristallin (pureté par CLHP : 99%).
Rendement : 65,3 %.

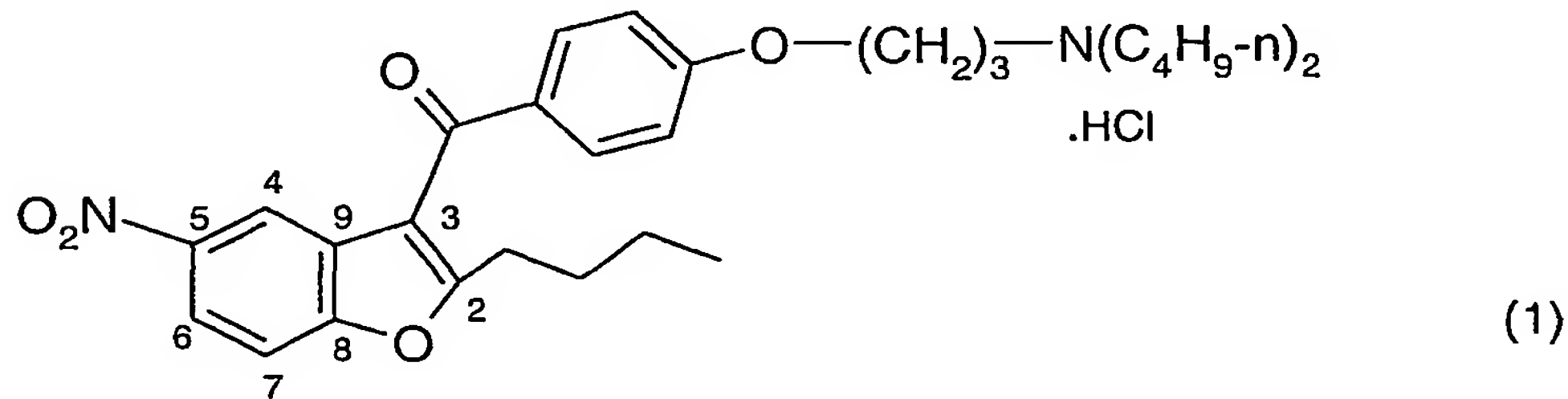
C. Chlorhydrate de dronédarone

On dissout 2 g de dronédarone dans 40 ml d'acétate d'éthyle anhydre. Tout en agitant, on ajoute de l'éther chlorhydrique jusqu'à pH=3. Après quelques minutes, le chlorhydrate commence à précipiter. On le filtre après 0,75 heure, ce qui fournit 2,03 g d'un produit blanc.

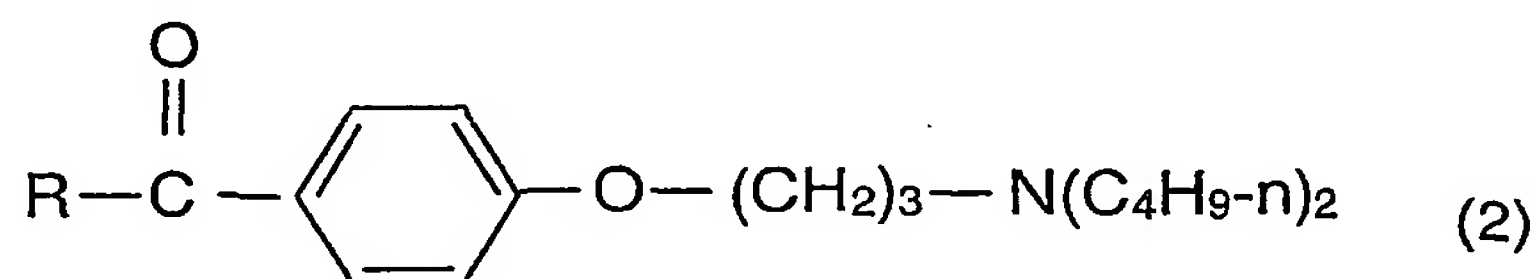
De cette manière, on recueille le chlorhydrate de dronédarone.
P.F. : 143°C (acétone)

REVENDICATIONS

1. Chlorhydrate du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane de formule :



2. Dérivés benzoyles de formule générale :



15

ainsi que leur chlorhydrate, dans laquelle R représente le chlore ou un groupement $-OR_1$ dans lequel R_1 représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1-C_4

à l'exclusion du chlorhydrate de chloro-1 (di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyle.

3. Chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque.
4. 4-[3-(Dibutylamino)propoxy]benzoate de méthyle.
5. Procédé de préparation du chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane, caractérisé en ce que, dans une phase organique constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis comme catalyseur puis on hydrolyse pour former le composé désiré que l'on récupère dans la phase organique.
6. Procédé de préparation du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane, caractérisé en ce que l'on traite le chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane au moyen d'un agent basique, ce qui fournit le composé désiré.

- 5 7. Procédé de préparation du 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane, caractérisé en ce que dans une phase organique, constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis comme catalyseur puis on hydrolyse pour obtenir transitoirement et sans isolement, le chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane que l'on récupère dans la phase organique et que l'on traite au moyen d'un agent basique, ce qui fournit le composé désiré.
- 10
- 15 8. Procédé de préparation de la dronédarone et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que :
- 20 a) dans une phase organique, constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés ou non, on fait réagir le 2-butyl-5-nitro-benzofurane avec le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle et ce, en présence d'un maximum de 3 équivalents molaires d'un acide de Lewis comme catalyseur puis on hydrolyse pour obtenir transitoirement et sans isolement, le chlorhydrate de 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane que l'on récupère dans la phase organique et que l'on traite au moyen d'un agent basique pour former le 2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-5-nitro-benzofurane,
- 25 b) l'on hydrogène le composé ainsi obtenu en présence d'un catalyseur approprié, ce qui fournit le 5-amino-2-butyl-3-(4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl)-benzofurane,
- 30 c) l'on fait réagir le dérivé de 5-aminobenzofurane ainsi obtenu avec le chlorure de méthanesulfonyle ou l'anhydride méthanesulfonique, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide, ce qui fournit la dronédarone que l'on peut faire réagir, si on le désire, avec un
- 35 acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

9. Procédé selon la Revendication 5, 7 ou 8, caractérisé en ce que la phase organique est constituée d'un ou de plusieurs solvants choisis parmi des hydrocarbures halogénés de type aliphatique, alicyclique ou aromatique.
- 5 10. Procédé selon la revendication 5, 7 ou 8, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est choisi dans le groupe constitué par le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le trifluorure de bore, le chlorure stannique, le tétrachlorure de titane, le chlorure ferrique et les mélanges de ceux-ci.
- 10 11. Procédé selon la Revendication 5, 7, 8, ou 10, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est le chlorure ferrique.
12. Procédé selon une des Revendications 5, 7, 8, 10 ou 11, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est utilisé à raison de 2 à 3 équivalents molaires.
- 15 13. Procédé selon une des Revendications 5, 7 ou 8, caractérisé en ce que le chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle est utilisé selon des quantités de l'ordre de 1 à 1,3 équivalent molaire.
- 20 14. Procédé selon une des Revendications 5, 7 ou 8, caractérisé en ce que l'agent basique est l'hydrogénocarbonate de sodium ou l'hydroxyde de sodium.
15. Procédé de préparation du chlorhydrate du chlorure de 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyle, caractérisé en ce que :
- 25 a) l'on fait réagir le 1-dibutylamino-3-chloro-propane avec un p-hydroxybenzoate d'alkyle en C₁-C₄ et ce, en présence d'un agent basique pour obtenir un 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoate d'alkyle en C₁-C₄,
- 30 b) l'on saponifie l'ester ainsi obtenu en présence d'un hydroxyde de métal alcalin puis l'on traite le sel ainsi formé au moyen d'acide chlorhydrique pour former le chlorhydrate de l'acide 4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoïque,
- 35 c) l'on traite le chlorhydrate ainsi obtenu au moyen d'un agent de chloration, pour obtenir le composé désiré.

16. Procédé selon la Revendication 15, caractérisé en ce que le p-hydroxybenzoate d'alkyle en C₁-C₄ est le p-hydroxybenzoate de méthyle.

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/03900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C15/107 C07D307/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 471 609 A (SANOFI SA ; SANOFI PHARMA N V SA (BE)) 19 February 1992 (1992-02-19) cited in the application Ex. 1, étape c Ex. 28, étape c (intermédiaire)	1-16
X	Y. OSHISHI ET AL.: "Antibacterial activity and Polarographic Half-Wave Reduction Potential of 2-Nitrobenzo[b]furans" CHEM. PHARM. BULL, vol. 33, no. 7, 1985, pages 2854-2861, XP001056510 Préparation de (7d) page 2855	5-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2002

Date of mailing of the international search report

08/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/03900

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0471609	A	19-02-1992	FR 2665444 A1	07-02-1992
			AT 145645 T	15-12-1996
			AU 648569 B2	28-04-1994
			AU 8142891 A	13-02-1992
			BR 9103354 A	05-05-1992
			CA 2047773 A1	07-02-1992
			CS 9102427 A3	18-03-1992
			DE 69123304 D1	09-01-1997
			DE 69123304 T2	12-06-1997
			DK 471609 T3	26-05-1997
			EP 0471609 A1	19-02-1992
			ES 2096639 T3	16-03-1997
			FI 913704 A	07-02-1992
			GR 3022593 T3	31-05-1997
			HK 1000108 A1	28-11-1997
			HU 62280 A2	28-04-1993
			HU 9500633 A3	28-12-1995
			IE 912595 A1	12-02-1992
			IL 98991 A	08-12-1995
			JP 2795759 B2	10-09-1998
			JP 4316554 A	06-11-1992
			KR 190673 B1	01-06-1999
			NO 179042 B	15-04-1996
			NZ 239232 A	26-10-1993
			OA 9513 A	15-11-1992
			PL 168044 B1	30-12-1995
			PT 98576 A , B	30-06-1992
			SG 49205 A1	18-05-1998
			RU 2095357 C1	10-11-1997
			US 5223510 A	29-06-1993
			ZA 9105934 A	31-03-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D n de internationale No
PCT/FR 01/03900A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07C15/107 C07D307/80

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07C C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 471 609 A (SANOFI SA ; SANOFI PHARMA N V SA (BE)) 19 février 1992 (1992-02-19) cité dans la demande Ex. 1, étape c Ex. 28, étape c (intermédiaire)	1-16
X	Y. OSHISHI ET AL.: "Antibacterial activity and Polarographic Half-Wave Reduction Potential of 2-Nitrobenzo[b]furans" CHEM. PHARM. BULL, vol. 33, no. 7, 1985, pages 2854-2861, XP001056510 Préparation de (7d) page 2855	5-14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 avril 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/04/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fritz, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relat ux membres de familles de brevets

D nde Internationale No

PCT/FR 01/03900

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0471609	A	19-02-1992	FR 2665444 A1 07-02-1992
		AT 145645 T	15-12-1996
		AU 648569 B2	28-04-1994
		AU 8142891 A	13-02-1992
		BR 9103354 A	05-05-1992
		CA 2047773 A1	07-02-1992
		CS 9102427 A3	18-03-1992
		DE 69123304 D1	09-01-1997
		DE 69123304 T2	12-06-1997
		DK 471609 T3	26-05-1997
		EP 0471609 A1	19-02-1992
		ES 2096639 T3	16-03-1997
		FI 913704 A	07-02-1992
		GR 3022593 T3	31-05-1997
		HK 1000108 A1	28-11-1997
		HU 62280 A2	28-04-1993
		HU 9500633 A3	28-12-1995
		IE 912595 A1	12-02-1992
		IL 98991 A	08-12-1995
		JP 2795759 B2	10-09-1998
		JP 4316554 A	06-11-1992
		KR 190673 B1	01-06-1999
		NO 179042 B	15-04-1996
		NZ 239232 A	26-10-1993
		OA 9513 A	15-11-1992
		PL 168044 B1	30-12-1995
		PT 98576 A , B	30-06-1992
		SG 49205 A1	18-05-1998
		RU 2095357 C1	10-11-1997
		US 5223510 A	29-06-1993
		ZA 9105934 A	31-03-1993